

## 무도증으로 발현한 진성적혈구증가증

연세대학교 의과대학 신경과학교실

이지은 신혜원 손영호

### Chorea as an Initial Manifestation of Polycythemia Vera

Ji Eun Lee, MD, Hae-Won Shin, MD, Young H. Sohn, MD, PhD

Department of Neurology and Brain Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Chorea is a rare complication of polycythemia vera (PV). We report a 58-year-old woman with acute onset chorea without structural lesion in the basal ganglia. The physical and laboratory findings were compatible with the diagnosis of PV. After repeated phlebotomies her chorea was improved. PV should be considered as one of the possible etiologies of chorea, as early diagnosis is important to lead to the effective treatment and prevention of complications. *Journal of Movement Disorders* 1(2):82-85, 2008

**Key Words:** Chorea, Polycythemia vera

진성적혈구증가증(polycythemia vera)에서 동반되는 신경학적 증상은 50-78% 정도까지[1] 나타날 수 있는 비교적 흔한 것으로 알려져 있다. 이러한 증상으로는 두통, 어지럼증, 감각이상, 시각 증상, 뇌경색 및 이명, 드물게 동반되는 피라미드외 증상 등이 있으며 이 중 0.5-5%의 드문 빈도로 무도증이 동반될 수 있다는 보고들이 있다.[2] 그러나 국내에서 진성적혈구증가증에 동반된 무도증의 증례는 거의 보고된 적이 없었고, 저자들은 진성적혈구증가증의 첫 증상으로 무도증을 보인 환자를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 이를 보고하고자 한다.

### 증례

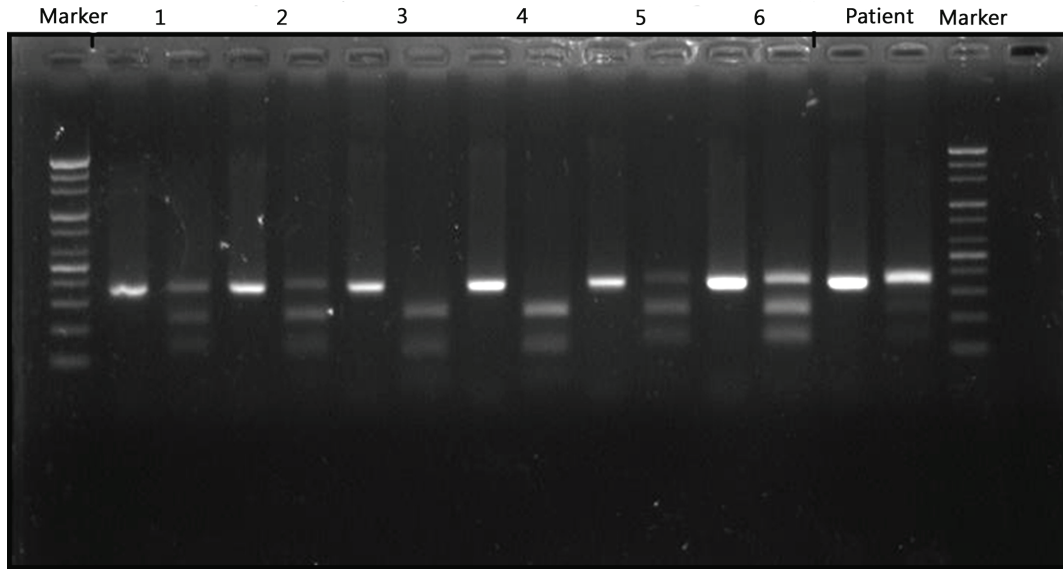
58세 여자가 내원 5일 전부터 갑자기 발생한 우측 상하지와 우측 얼굴의 무도증을 주소로 내원하였으며 이러한 불수의 운동은 우측 상하지에서 시작되었으나 내원 2일 전부터는 우측 얼굴까지 진행되었다. 과거력상 20년 전부터 편두통 증상이 있었고 5년 전부터는 1년에 5-6회 정도의 어지럼증과

함께 최근에는 이명도 동반된다고 하였으며 가족력상 무도증이나 이상운동증을 보인 가족은 없었다. 또한 무도병을 일으킬 수 있는 다른 약제는 복용하고 있지 않았다. 내원 시 환자는 어지럼증과 경미한 두통이 있다고 호소하였으며 활력징후는 정상이었고 이학적 검사상 얼굴이 붉은 것 이외에는 이상 소견을 보이지 않았다.

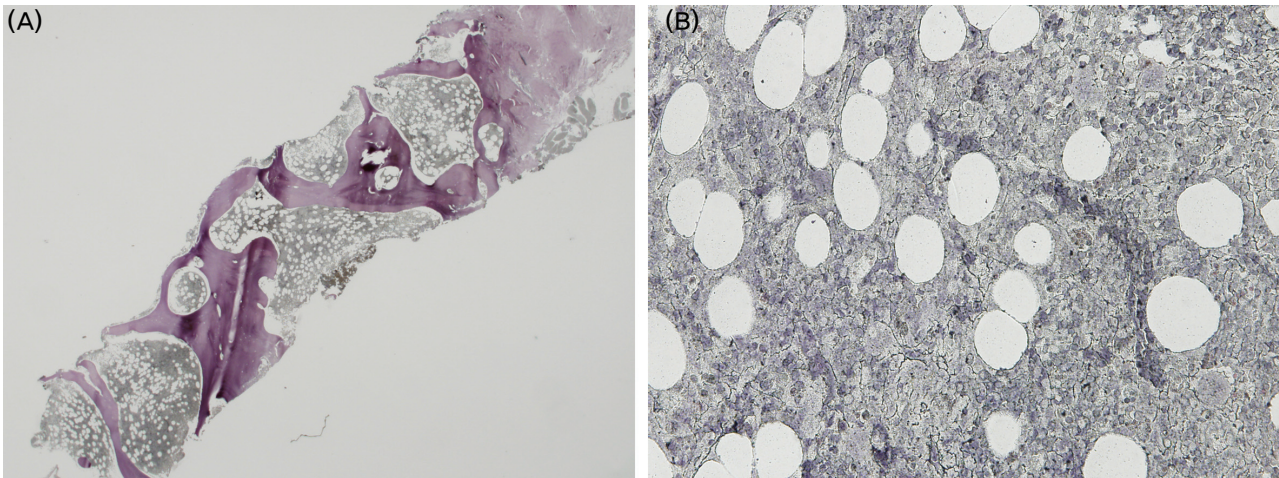
신경학적 검사상 의식은 명료하였고 인지기능은 정상이었다. 무도증은 오른쪽 팔 다리와 오른쪽 안면, 입 주위에서 관찰되었는데 근위부에 비해 원위부에서 더 뚜렷하게 나타났으며 이러한 불수의 운동은 간헐적이고 빠르고, 불규칙적이었으며 의도되지 않은 움직임처럼 보였다. 수면 중에는 이러한 불수의적 움직임이 나타나지 않는다고 하였으며, 환자는 걸을 때나 머리를 빚을 때, 수저질 등을 할 때 증상이 더 잘 나타난다고 하였다. 무도증으로 인해 걸을 때 약간 불안정한 걸음걸이를 보이고 있었으며 혼자 수저질이나 머리를 빚을 때 장애가 있다고 하였고, 경미한 구음장애가 동반되었다. 이외의 신경학적 이상 소견은 없었다. 일반혈액 검사상 백혈구수가 19.66

• Address for correspondence: Young H. Sohn, MD, PhD

Department of Neurology, Yonsei University Medical Center, 134 Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul, 120-752, Korea  
Tel: +82-2-2228-1601, Fax: +82-2-393-0705, E-mail: yhsohn62@yuhs.ac



**Figure 1.** Detection of % JAK2<sup>V617F</sup> mutation by PCR-RFLP (restriction fragment length polymorphism). In each control, left lane shows pre - BsaX1 digestion and right lane shows post - BsaX1 digestion. Representative or undetectable data from control 3, 4, and heterozygous positive data from control 1, 2, 5, 6. Patient sample shows an obvious undigested band that suggested the presence of 100% JAK2<sup>V617F</sup>-homozygous Granulocyte DNA.



**Figure 2.** Bone marrow biopsy. (A) Grade 1 myelofibrosis (Reticulin stain, ×12). (B) 60% cellularity, normal M/E ratio, full maturation of erythroid and myeloid series, and adequate number of megakaryocytes (Reticulin stain, ×400).

$\times 10^3/L$ (참고 수치 :  $4.0-10.8 \times 10^3/\mu L$ ), 적혈구수는  $6.66 \times 10^3/\mu L$ (참고 수치 :  $4.0-5.4 \times 10^3/\mu L$ ), 혈색소 농도 19.6 g/dL(참고 수치 : 12-16 g/dL), 혈구용적률(hematocrit)은 58.5%(참고 수치 : 37-47%)로 증가해 있었으며, 혈소판 수는  $166 \times 10^3/\mu L$ 로 정상범위였다. 갑상선 기능 검사에서는 특별한 이상 소견은 보이지 않았다. 적혈구조혈인자(erythropoietin)는 2.70 mIU/mL(참고 수치 : 3.5-16.2 mIU/mL)로 감소해 있었으나 LAP score는 221(참고 수치 : 33-67), LDH는 734 IU/L(참고 수치 : 225-455 IU/L)로 증가해 있었다. Ionized

$Ca^{2+}$ 이 3.93 mg/dL(참고 수치 : 4.5-5.2 mg/dL)로 감소한 것 이외의 전해질 검사는 정상범주에 속하였고 혈당을 포함한 일반화학 검사 결과 및 VDRL, ANA 등을 포함한 혈청학적 검사에서도 이상소견은 보이지 않았다. 그러나 granulocyte에서 진성적혈구증가증 진단에 약 95%의 민감도와 100%의 양성반응 예측력을 갖는다고 알려진 JAK<sup>2V617F</sup> 돌연변이가 있었으며(Figure 1),[3] 골수조직검사에서는 reticulin stain에서 60% hypercellularity와 grade 1 myelofibrosis 소견을 보였다(Figure 2).

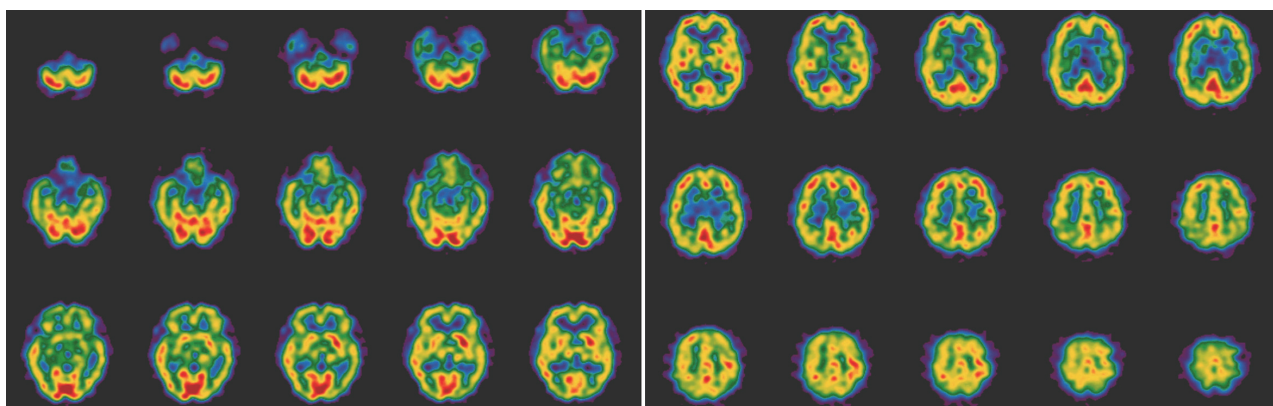


Figure 3. Brain SPECT. SPECT using  $^{99m}\text{Tc}$  Ethyl cysteinate dimer shows increased perfusion in left basal ganglia.

내원 당일 시행한 diffusion-weighted MRI를 포함한 뇌 MRI상에서는 이상소견을 보이지 않았으며 뇌파 검사 역시 정상 소견이었다. 혈액학적 이상 소견을 보여 시행한 복부 초음파에서는 경한 비장비대와 함께 지방간이 있는 것 이외에는 이상 소견은 보이지 않았다. 입원 2일째 Tc-99m ECD (technetium-99m Ethyl Cysteinate Dimer)를 이용한 단일 광전자방출단층촬영(single photon emission computed tomography; SPECT)를 하였는데 좌측 기저핵의 뇌혈류 증가가 관찰되었다(Figure 3).

무도증으로 본과에 입원하였으나 이후 시행한 혈액검사 소견상 진성적혈구증가증이 의심되어 이에 대한 심도 있는 검사를 위해 혈액내과로 전과하였으며 환자는 입원 2일째 오른쪽 상하지의 불수의 움직임이 더 심해져 haloperidol (1.5 mg/day)를 투여하면서 입원 4일째 오른손으로 수저질을 하거나 빗질을 하지 못할 정도로 증상이 악화되어 haloperidol을 3 mg/day로 증량하였다. 입원 5일째는 혼자서 수저질을 할 수 있는 정도까지 증세가 호전되었다고 하였으며 내원 6일째는 혈액내과에서 정맥절개술(phlebotomy) 400 cc를 시행 후 내원 7일째 아직 오른팔의 불수의 운동이 남아 있긴 하나 불편을 느끼지 못할 정도까지 호전되어 haloperidol (3 mg/day)을 유지하도록 하면서 퇴원하였다. 이후 혈액내과 외래에서 1주 간격으로 2회 정맥절개술을 시행 후 신경과 외래 방문 시에는 무도증은 거의 사라진 상태로 haloperidol을 1.5 mg/day로 감량하였으며 2달 뒤 추적 관찰 시에는 무도증은 보이지 않아 haloperidol은 중단한 상태에서 현재 혈액내과에서 진성적혈구증가증에 대해 phlebotomy 등의 치료를 계속 받고 있다.

## 고 찰

본 증례는 비교적 갑자기 오른쪽 팔다리 원위부에서 시작해 오른쪽 얼굴까지 진행한 지속적이고 불규칙적이며 의도되지 않은 불수의적 움직임인 무도증을 주소로 내원하여 진성적혈구증가증을 진단받은 환자이다. 이와 같은 무도증으로 내원했을 경우에는 이러한 증상을 일으키는 많은 원인 질환들에 대한 감별진단이 우선시 되어야 한다. 무도증의 원인은 크게 일차적인 경우와 이차적인 경우로 나뉘어진다. 일차적인 경우로는 헌팅턴씨병(Huntington's disease), 신경유극세포증(neuroacanthocytosis), dentatorubropallidoluysian atrophy (DRPLA), 양성 유전성 무도병(benign hereditary chorea), 윌슨병(Wilson's disease) 등이 있으며, 이차적인 경우로는 Sydenham's 무도병, 전신성 홍반성 낭창, 후천성 면역 결핍 증후군과 같은 면역성 또는 면역학적 질환, 갑상선 항진증, 임부 무도병(chorea gravidarum)과 같은 내분비 질환, 레보 도파, 중추신경자극제, 항경련제, 경구피임제, 항우울제 등과 같은 약물의 사용, 뇌졸중, 진성적혈구증가증과 같은 혈관성 질환, 저산소성 손상이나 두부 손상 등이 있다.[4] 이러한 원인들 중에서 본 증례와 같이 비교적 갑자기 한 쪽에만 발생한 무도증으로 환자가 내원한다면 먼저 뇌졸중과 같은 뇌병변을 생각해야 하며 이에 대한 검사를 진행해야 한다. 그러나 이 환자의 경우에는 뇌 MRI상 이상 소견을 볼 수 없었고 무도병이나 치매 등의 가족력이 없었기 때문에 무도병의 일차적 원인은 배제 가능하며 환자는 무도병을 일으킬만한 약을 복용하지 않았기 때문에 이에 대한 고려도 제외된다. 이 환자가 시행한 혈액검사에서 혈색소 농도 19.6 g/dL와 혈구 용적률이 58.5%, 백혈구수가  $19.66 \times 10^3/\mu\text{L}$ 로 증가, LAP score의 증가, 적혈구조혈인자의 감소와 시행한 골수조직 검사에서

60% hypercellularity와 grade 1 myelofibrosis, 복부 초음파 검사상 경미한 비장 비대 및 granulocyte에서 JAK2<sup>V617F</sup> 돌연변이가 발견되어 WHO/ECMP (World Health Organization/European clinical, molecular, and pathological) 진단기준에 따르면 임상적으로 진성적혈구증가증에 해당되며 진성적혈구증가증의 2단계 정도에 해당된다고 할 수 있다.[3,5]

실제로 이 환자와 같은 진성적혈구증가증에 의한 무도증(polycythemic chorea)은 외국에서 보고된 선례에 의하면 주로 50세 이후에 증상이 나타나고 대부분 뇌졸중처럼 갑자기 증상이 발생한다고 하였으며 주로는 입, 안면, 혀 주위와 상지 근육을 포함한 전신성 무도병으로 증상이 나타난다고 보고하였다.[1,6] 또한 여러 보고들에서 혈액학적 이상이 악화되기 이전에 이러한 무도증의 증상이 시작되어 본 증례와 같이 반복적인 phlebotomies를 통해서 증상이 호전된 경우를 볼 수 있었다.[1,6]

그러나 아직까지 진성적혈구증가증이 어떻게 무도증을 유발하는 지에 대한 정확한 원인이 알려져 있지는 않으나 몇 가지 가설이 제기되고 있다. 진성적혈구증가증에서는 혈액의 점성이 높아 산소 운반을 방해하여 특히 기저핵의 혈류량이 감소하게 되어 시상-대뇌피질 연결을 손상시키고 여러 독소나 대사물질 등에 대해 쉽게 손상을 받게 한다. 이러한 뇌혈류 감소가 노인에서 뇌의 catecholamines와 serotonin을 감소시키고 도파민 수용체의 민감도를 증가시키게 한다.[2,3,7] 일반적으로 진성적혈구증가증은 남성에게 많다고 보고되고 있으나 진성적혈구증가증에 의한 무도증은 여성에게 많다고 알려져 있다. 이는 뇌혈관 구조물에 혈소판 응혈이 생겨 특히 폐경기 여성에서 도파민을 과도하게 분비시키는 원인이 될 뿐 아니라 폐경기 여성들은 에스트로겐 농도가 감소되어 있기 때문에 도파민 수용체에 대한 민감도가 증가하면 도파민 효과가 과도하게 나타나 무도증을 일으키기 때문이라는 가설도 있다.[6] 그러나 지금까지 진행된 무도증 환자의 대뇌대사에 대한 보고서에 의하면 헌팅톤씨병이나 신경유극세포증 등의 퇴행성 뇌 질환에 의한 비가역적인 무도증을 보이는 질환은 반대측 선조체의 대사가 저하된 것으로 알려져 있는 반면 가역적인 무도증을 보이는 Sydenham's 무도병, 전신성 혼반성 낭창과 같은 경우 반대측 선조체의 대사항진이 되었다고 한다.<sup>8</sup> 본 증례에서는 무도증 증상을 보이는 반대측 선조체의 뇌혈류량이 증가되었는데 이는 앞서 언급한 진성적혈구증가증에서

동반된 무도증이 생기는 가설과는 일치하지 않는 결과이다. 본 증례에서 선조체의 뇌 혈류 증가와 무도증의 발현과의 연관성에 대한 보다 정확한 증명을 위해서는 이 환자에서 무도증이 사라진 후 추가적으로 brain SCPET를 시행해 선조체의 뇌혈류량의 변화를 비교해서 이러한 혈류량 증가가 무도증에 의한 이차적 변화인지 아니면 진성적혈구증가증에 의한 것인지 감별했어야 하는 데 이를 시행하지 못한 아쉬움이 있다. 그러나 이번 증례는 국내에서 처음으로 보고된 무도증으로 발현한 진성적혈구증가증이라는 사실에 의의가 있다고 할 수 있겠으며 이번 증례와 같이 무도증으로 내원한 환자에서 혈액검사 결과를 잘 확인한다면 보다 빨리 진성적혈구증을 진단하여 심부정맥혈전, 폐 색전증, 뇌졸중과 같은 심각한 합병증을 예방하는 데 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다.[2]

## REFERENCES

1. Nazabal ER, Lopez JM, Perez, PA, Del Corral PR. Chorea disclosing deterioration of polycythemia vera. *Postgrad Med J* 2000;76:658-659.
2. Midi I, Dib H, Köseoglu M, Afsar N, Günel DI. Hemichorea associated with polycythemia vera. *Neurol Sci* 2006; 27:439-441.
3. Michiels JJ, De Raeve H, Hebeda K, Lam KH, Berneman Z, Schroyens W, et al. WHO bone marrow features and European clinical, molecular, and pathological (ECMP) criteria for the diagnosis of myeloproliferative disorders. *Leuk Res* 2007;31:1031-1038.
4. Higgins DS Jr. Chorea and its disorders. *Neurol Clin* 2001;19:707-722.
5. Michiels JJ, De Raeve H, Berneman Z, Van Bockstale D, Hebeda K, Lam K, et al. The 2001 World Health Organization (WHO) and updated European clinical and pathological (ECP) criteria for the diagnosis, classification and staging of the Ph1-chromosome negative chronic myeloproliferative disorders (MPD). *Sem Thromb Hemostas* 2006; 32:307-340.
6. Janavs LJ, Aminoff MJ. Dystonia and chorea in acquired systemic disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65: 436-445.
7. Mas JL, Gueguen B, Bouche P, Derouesné C, Varet B, Castaigne P. Chorea and polycythemia. *J Neurol* 1985; 232:169-171.
8. Ha SW, Chung SJ, Kim JS, Im JH, Lee MJ. A case of Systemic lupus erythematosus presenting with chorea: Evidence for striatal hypermetabolism. *J Korean Neurol Assoc* 2004;22:255-258.